

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 942.223

N° 3.546 M

Classification internationale : A 61 k // C 07 d

Azabenzocycloalcane-N-carboxamidines.

Société dite : CHAS. PFIZER & CO. INC. résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 22 juillet 1963, à 16^h 5^m, à Paris.

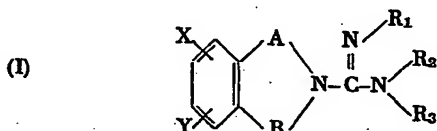
Délivré par arrêté du 20 septembre 1965.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 43 de 1965.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 23 juillet 1962, sous le n° 211.878, au nom de M. Richard Carl KOCH.)

L'invention a pour objet des azabenzocycloalcane-N-carboxamidines substituées ou non et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables qui sont des médicaments nouveaux et très efficaces.

Les azabenzocycloalcane-N-carboxamidines, qui font l'objet de l'invention, ont pour formule générale :



dans laquelle X et Y représentent des substituants pour le noyau aromatique de la partie azabenzocycloalcane, R₁, R₂ et R₃ des substituants pour les atomes d'azote de la partie guanidine, comme expliqué plus en détail plus loin, alors que A et B représentent chacun des chaînes hydrocarbonées contenant de un à cinq atomes de carbone, A plus B contenant en tout jusqu'à environ six atomes de carbone.

Ces composés sont utiles comme régulateurs puissants du système cardiovasculaire et sont particulièrement actifs comme agents hypotenseurs. Ils possèdent également d'autres propriétés utiles par exemple leur action vasodilatatrice et leur effet anesthésique local puissant.

Les composés, substitués ou non, faisant l'objet de l'invention, ont un effet hypotenseur. Les substituants de l'agent hypotenseur substitué peuvent être groupés en deux classes selon qu'ils sont attachés au noyau aromatique de la partie azabenzocycloalcane, c'est-à-dire les radicaux X et Y dans la formule générale indiquée plus haut, ou aux atomes d'azote de la partie guanidine, c'est-à-dire R₁, R₂ et R₃ dans la formule générale susindiquée.

X et Y, attachés au noyau aromatique de la partie azabenzocycloalcane, peuvent être de l'hy-

drogène, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un phényl thioalcoyle, un hydroxyle, un mercapto, un amino, un halogène, un cyano, un acylamino, un carbonyle, un cycloalcoyle, un aryle, tel que phényle, chlorophényle et tolyle, un aralcoyle tel que benzyle et phénéthyle, un carboxyle, un alcoylamino inférieur, un di-alcoylamino inférieur, un sulfamyle, un acyle, un aroyle, un aryloxy, un arylsulfonyl, un trifluorométhyle et d'autres groupes. R₁, R₂, R₃ peuvent être de l'hydrogène, un alcoyle inférieur ou un cycloalcoyle ou R₂ et R₃ et l'atome d'azote auquel ils sont attachés peuvent faire partie d'un noyau hétérocyclique tel qu'un groupement pyrrolidino, pipérazino, thiomorpholino et hexaméthylèneimino.

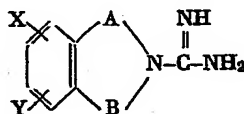
Les composés en question peuvent être préparés en faisant réagir un azobenzocycloalcane substitué ou non avec un sel d'isothiuronium dans un solvant approprié. Parmi les solvants convenables, on peut citer les alcanols inférieurs, par exemple ceux qui contiennent jusqu'à cinq atomes de carbone, comme le méthanol, l'éthanol, le propanol, etc., le sulfoxyde de diméthyle, le diméthylformamide et des mélanges de ces produits avec de l'eau. La réaction a lieu en maintenant les réactifs dans le solvant ou le mélange de solvants choisi à une température comprise entre environ 20° et 200° pendant une période comprise entre environ deux heures et environ quatre-vingt seize heures. On préfère adopter une température de réaction d'environ 65 à 150° pendant une période de soixante-douze heures environ. Le produit est isolé par filtration et séparation du précipité. Le produit brut peut être recristallisé dans des solvants ou mélanges de solvants appropriés.

D'autres méthodes peuvent être utilisées pour préparer les composés faisant l'objet de l'invention. Ils peuvent être préparés par exemple en faisant réagir un azabenzocycloalcane avec un cyanamide. De même, ils peuvent être préparés en faisant

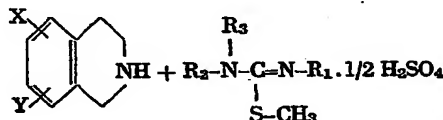
réagir un azabenzocycloalcane avec un halogénure de cyanogène suivi de la réaction du produit obtenu avec une amine. Encore une autre méthode pour préparer les composés en question consiste à faire réagir un azabenzocycloalcane avec un isothiocyanate et un alcoyle inférieur pour former la thiourée; à alcoyler la thiourée pour introduire un groupe alcoyle inférieur donnant un sel de S-alcoyl inférieur isothiuronium; et à faire réagir ce produit avec une amine substituée pour former une azabenzocycloalcane-N-carboxamidine avec des substituants attachés aux atomes d'azote de la partie guanidine.

Certaines sous-classes des composés en question sont préférées.

Il s'agit (a) de composés ayant pour formule générale :



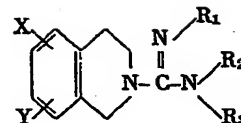
et de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, formule dans laquelle X et Y sont chacun un membre choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un amino et un halogène, dans laquelle A et B sont chacun une chaîne d'hydrocarbure contenant de un à cinq atomes de carbone et dans laquelle A plus B contiennent en tout environ six atomes de carbone; (b) des composés ayant pour formule :



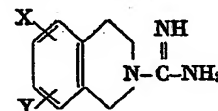
Le sel d'addition d'acide, obtenu par la réaction indiquée plus haut, peut être converti en la base libre en le dissolvant dans l'eau et en neutralisant l'acide avec un réactif alcalin approprié tel que l'hydroxyde de sodium. La base peut être séparée de l'eau par extraction avec un solvant organique non miscible, de préférence un solvant faiblement volatil tel que le chlorure de méthylène par exemple.

On a spécifié l'intention d'inclure d'autres sels d'addition d'acides dans l'objet de l'invention. Ces sels doivent être pharmaceutiquement acceptables et comprennent, par exemple, les sulfates, chlorhydrates, phosphates, maléates, acétates, citrates, succinates, tartrates et autres.

D'autres détails sont donnés dans les exemples indiqués ci-après qui ne sont cités qu'à titre illustratif nullement limitatif ni restrictif, car de nom-

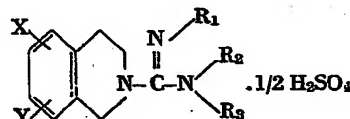


et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables dans laquelle X et Y sont chacun un membre choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un amino et un halogène et dans laquelle R1, R2 et R3 sont chacun un membre choisi dans le groupe formé par l'hydrogène et un alcoyle inférieur; et (c) des composés ayant pour formule générale :



et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables dans laquelle X et Y sont chacun un membre choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un amino et un halogène. Les composés ayant la configuration (b) et (c) sont désignés ci-après comme étant des tétrahydroisoquinoléine-carboxamidines.

Conformément aux indications données plus haut, on peut faire réagir la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, dont le noyau aromatique est substitué ou non, avec un sel d'isothiuronium. La synthèse des tétrahydroisoquinoléine-carboxamidines, faisant l'objet de l'invention, peut être illustrée par le schéma suivant :



breuses variantes peuvent être prévues sans sortir des limites de protection de l'invention.

Exemple 1. — Sulfate de 7-bromo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine.

Une solution contenant 29,2 g (0,2 mole) de 7-amino-3,4-dihydroisoquinoléine et 96 ml d'acide bromhydrique à 48 % dans 320 ml d'eau est refroidie à 0° sous une atmosphère d'azote en agitant. A la solution bien agitée on ajoute 15,2 g (0,22 mole) de nitrite de sodium dans 180 ml d'eau, aussi rapidement que possible en maintenant la température au-dessous de 5°. La solution de couleur rouge-vineux, ainsi obtenue, est ajoutée, goutte à goutte et en agitant vigoureusement, à 86 g (0,3 mole) de bromure cuivreux dissous dans un mélange de 200 ml d'acide bromhydrique à 48 % et de 500 ml d'eau. Le mélange de réaction est ensuite chauffé

progressivement jusqu'à 75-80°, jusqu'à ce que le dégagement d'azote cesse. Le mélange est refroidi, rendu basique avec 50 % d'hydroxyde de potassium et distillé à la vapeur. L'extraction du distillat avec du chlorure de méthylène donne 27,8 g d'une huile jaune qui est dissoute dans de l'acétate d'éthyle et traité avec du gaz chlorhydrique sec. 32 g (rendement 65 %) de chlorhydrate de 7-bromo-3,4-dihydroisoquinoléine brut précipité à l'état de solide blanc sont obtenus. Cette matière est recristallisée dans de l'isopropanol et a un P.F. = 201 — 202,5. L'analyse élémentaire du C_9H_9BrClN donne par calcul : C = 43,8 %; H = 2,7 % et N = 5,7 %. On trouve : C = 44,1 %; H = 3,8 % et N = 5,7 %.

Le chlorhydrate, 13,6 g (0,055 mole), est dissous dans une quantité minimum d'eau. A cette solution on ajoute lentement et par petites portions 2,1 g (0,055 mole) de borohydrure de sodium solide. Pendant cette addition, on ajoute une quantité d'eau plus grande que celle nécessaire pour maintenir la matière en solution. Ensuite, la solution est agitée pendant trente minutes supplémentaires, elle est rendue fortement basique avec de l'hydroxyde de potassium et extraite avec du chlorure de méthylène. L'évaporation des extraits séchés donne 10,6 g de 7-bromo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine sous la forme d'une huile jaune.

Un mélange contenant 10,6 g (0,05 mole) de la 7-bromo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine dans 50 ml d'éthanol et 5,4 g (0,04 mole) de sulfate de S-méthylisothiourée est soumis à un reflux pendant soixante-huit heures, est refroidi et filtré pour donner 10,2 g du produit brut. La recristallisation du produit brut dans l'eau donne 8,5 g (rendement = 70 %) de sulfate de 7-bromo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide. Ce composé fond à environ 280° avec décomposition. L'analyse élémentaire du $C_{10}H_{12}BrN_3 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ donne par calcul : C = 39,6 %; H = 4,3 %; N = 13,9 %; On trouve C = 39,9 %; H = 4,2 % et N = 13,7 %.

Exemple 2. — Sulfate de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide.

Un mélange contenant 79,8 g (0,6 mole) de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, 69,5 g (0,5 mole) de sulfate de S-méthylisothiourée et 600 ml d'éthanol est soumis à un reflux pendant trois jours est refroidi puis filtré pour donner un produit brut. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans du méthanol-eau. On obtient 61,9 g (rendement = 60,6 %) d'un produit ayant un P.F. = environ 273,5° (avec déc.). L'analyse élémentaire du $C_{10}H_{13}N_3 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ donne par calcul : C = 53,6 %; H = 6,3 %; N = 18,7 % et S = 7,1 %. On trouve : C = 53,5 %; H = 6,2 %; N = 18,8 % et S = 7,1 %.

Exemple 3. — Sulfate de 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide.

Un mélange contenant 36,8 g (0,19 mole) de 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, 23,6 g

(0,17 mole) de sulfate de S-méthylisothiourée et 250 ml de méthanol est soumis à un reflux pendant trois jours, refroidi et filtré pour donner le produit brut. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange de méthanol et d'eau. On obtient 11,9 g (rendement = 24,7 %) d'un produit ayant un P.F. d'environ 262° (avec déc.). L'analyse élémentaire du $C_{12}H_{17}N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ donne, par calcul, C = 50,7 %; H = 6,4 %; N = 14,8 % et S = 5,6 %. On trouve C = 50,5 %; H = 6,4 %; N = 14,7 % et S = 5,7 %.

Exemple 4. — Sulfate de 7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide.

Ce composé est préparé selon le procédé de l'exemple 1, excepté qu'on fait réagir la 7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec du sulfate de S-méthylisothiourée. Le composé a un P.F. = environ 267° (avec déc.).

Exemple 5. — Sulfate de 7-fluoro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide.

Ce composé est préparé selon le procédé de l'exemple 1, excepté que l'on fait réagir la 7-fluoro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec du sulfate de S-méthylisothiourée. Le composé a un P.F. = environ 278° (avec déc.).

Exemple 6. — Sulfate de 7-iodo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide.

Ce composé est préparé selon le procédé de l'exemple 1 excepté que l'on fait réagir la 7-iodo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec du sulfate de S-méthylisothiourée. Le composé a un P.F. = environ 234° (avec déc.).

Exemple 7. — Sulfate de 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide.

En procédant comme dans l'exemple 3 on fait réagir la 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec du sulfate de S-méthylisothiourée. Le composé obtenu est un solide blanc ayant un P.F. = environ 263° (avec déc.).

Exemple 8. — Sulfate de 7-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide.

On fait réagir la 7-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec du sulfate de S-méthylisothiourée selon le procédé de l'exemple 3. Le composé obtenu est un solide blanc ayant un P.F. = env. 256° (avec déc.).

Exemple 9. — Sulfate de 7-amino-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamide.

Ce produit est préparé par le procédé de l'exemple 1 dans lequel on fait réagir la 7-amino-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec du sulfate de S-méthylisothiourée. Le produit obtenu est un solide blanc ayant un P.F. = env. 278° (avec déc.).

Exemple 10. — Sulfate d'isoindoline-2-carboxamide.

On fait réagir 71,4 g (0,6 mole) d'isoindoline avec 69,5 g (0,5 mole) de sulfate de S-méthylisothiourée selon le procédé de l'exemple 2. Le sulfate

d'isoindoline-2-carboxamidine est obtenu sous la forme d'un produit cristallisé

Exemple 11. — Sulfate de N,N'-diméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépine-2-carboxyamidine.

On fait réagir 88,2 g (0,6 mole) de 2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépine avec 83,5 g (0,5 mole) de sulfate de N,N'-diméthyl-S-méthylisothiourée selon le procédé de l'exemple 2. Le sulfate de N,N'-diméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépine - 2 - carboxamidine est obtenu à l'état de produit cristallisé.

Exemple 12. — 7-bromo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine.

Pour préparer la base libre, on dissout 10 g de sulfate de 7-bromo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine de l'exemple 1 dans 50 ml d'eau et on neutralise la solution avec de l'hydroxyde de sodium 0,1 N. La base libre est extraite avec plusieurs portions de chlorure de méthylène. La concentration de la solution de chlorure de méthylène donne la 7-bromo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine.

Exemple 13. — Chlorhydrate de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine.

En procédant comme dans l'exemple 2, on fait réagir la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec du chlorhydrate de S-méthylisothiourée. Le chlorhydrate de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine est obtenu à l'état de produit cristallisé.

Exemple 14. — Sulfate de N,N'-diméthyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-8-méthyl-1H-2-benzazonine - 2 - carboxamidine.

On fait réagir 113,4 g (0,6 mole) de 2,3,4,5,6,7-hexahydro-8-méthyl-1H-2-benzazonine avec 83,5 g (0,5 mole) de N,N'-diméthyl-3-méthyl-isothiourée selon le procédé de l'exemple 11. Le sulfate de N,N'-diméthyl - 2,3,4,5,6,7 - hexahydro - 8 - méthyl - 1H - 2-benzazonine-2-carboxamidine est obtenu à l'état de produit cristallisé.

Les composés, faisant l'objet de l'invention, ont un effet hypotenseur inattendu. Par exemple, quand du sulfate de 7-bromo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine est administré par voie orale par dose de 20 mg/kg du poids du corps, une fois par jour et pendant quatre jours, à des chiens hypertendus ayant des troubles rénaux et neurogéniques, on constate une baisse sensible de la tension sanguine.

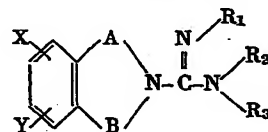
Les composés faisant l'objet de l'invention peuvent être administrés tels quels, mais ils sont généralement administrés sous la forme d'un composé avec un support pharmaceutique choisi en se basant sur la voie adoptée pour l'administration et sur la pratique pharmaceutique usuelle. Ils peuvent être administrés par exemple par voie orale sous forme de comprimés contenant des excipients tels que l'amidon, le lactose, certains genres d'argile, etc. Ils peuvent également être administrés dans des

capsules, seuls ou en mélange avec des excipients identiques ou équivalents. Ils peuvent aussi être administrés par voie orale sous la forme d'élixirs ou de suspensions à avaler qui contiennent des agents édulcorants ou colorants. Ils peuvent être injectés parentéralement, par exemple par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Pour l'administration parentérale ils sont utilisés de préférence sous la forme d'une solution aqueuse stérilisée qui peut contenir d'autres solutes, par exemple assez d'agent salin ou de glucose pour rendre la solution isotonique.

RÉSUMÉ

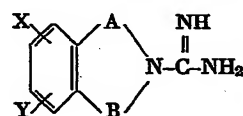
L'invention a pour objet :

1. Azobenzocycloalcane-N-carboxamidines substituées ou non, utiles comme régulateurs puissants du système cardiovasculaire, comme agents hypotenseurs particulièrement actifs, comme agents vasodilatateurs et anesthésiques locaux, ces composés ayant pour formule générale :



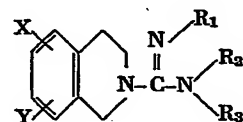
dans laquelle X et Y représentent des substituants pour le noyau aromatique de la partie azobenzocycloalcane, R₁, R₂, et R₃ sur des substituants sur les atomes d'azote de la partie guanidine, alors que A et B représentent chacun des chaînes hydrocarbonées contenant de 1 à 5 atomes de carbone, A plus B contenant en tout jusqu'à environ 6 atomes de carbone;

2. Un composé ayant pour formule générale :



dans laquelle X et Y sont chacun un membre choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un amino et un halogène, dans laquelle A et B sont chacun une chaîne d'hydrocarbure contenant 1 à 5 atomes de carbone et dans laquelle A plus B contiennent en tout environ 6 atomes de carbone;

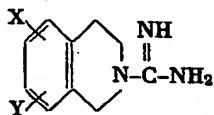
3. Un composé ayant pour formule générale :



dans laquelle X et Y sont chacun un membre choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un amino et un halo-

gène et dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont chacun un membre choisi dans le groupe formé par l'hydrogène et un alcoyle inférieur;

4. Un composé ayant pour formule générale :



dans laquelle X et Y sont chacun un membre choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un amino et un halogène;

5. La 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine - 2 - carboxamidine;

6. La 6,7 - diméthoxy - 1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine;

7. La 6 - méthoxy - 1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine;

8. La 7 - amino - 1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine;

9. La 7 - halo - 1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléine - 2-carboxamidine;

10. La 7 - méthyl- -1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine;

11. La 7 - bromo - 1,2,3,4 - tétrahydroisoquinoléine-2-carboxamidine;

12. Les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables de ces différents composés;

13. Les compositions thérapeutiques contenant l'un au moins de ces composés en tant que matière active et un support pharmaceutiquement acceptable;

14. Le support est constitué par au moins une matière solide;

15. Le support est constitué par au moins un liquide;

16. La composition contient au moins un agent édulcorant ou colorant.

Société dite : CHAS. PFIZER & CO. INC.

Par procuration :

PLASSERAUD, DEVANT, GUTMANN, JACQUELIN, LEMOINE

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Brevet français* (B.S.M.), n° 2.425 M.

Le présent avis a fait l'objet d'observations présentées par le titulaire.

Pour la vente des fascicules, s'adresser à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention, Paris (15°).

THIS PAGE BLANK (USPTO)